



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Manifestações Osteoarticulares no contexto de Doença Pneumocócica Invasiva Atípica: a propósito de dois casos clínicos

Hélder Diogo Encarnação Gonçalves

JULHO'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Manifestações Osteoarticulares no contexto de Doença Pneumocócica Invasiva Atípica: a propósito de dois casos clínicos

Hélder Diogo Encarnação Gonçalves

Orientado por:

Dr.ª Sandra Sofia Fontes Bahia Braz

JULHO'2019

RESUMO

O *Streptococcus pneumoniae* é um diploco Gram-positivo que coloniza a nasofaringe e é frequentemente responsável por pneumonia, sinusite, otite e meningite, sendo uma importante causa de morbimortalidade em todo o mundo, sobretudo em crianças e idosos. A infecção osteoarticular por *S. pneumoniae* é uma manifestação pouco frequente, mas não rara, de infecção pneumocócica no adulto. Além da virulência da bactéria, a patogênese da doença e a sua expressão clínica, evolução e gravidade dependem de fatores do hospedeiro, nomeadamente de patologias associadas que podem comprometer a resposta imunitária do organismo à infecção.

Apresentam-se dois casos de doença pneumocócica invasiva com expressão osteoarticular em doentes com fatores de risco para infecção pneumocócica e sem imunização prévia. O primeiro caso refere-se a um homem de 46 anos com história de alcoolismo abusivo no passado e bacteriemia por *S. pneumoniae* e espondilodiscite cervical. O diagnóstico de doença pneumocócica invasiva conduziu ao diagnóstico inaugural de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. O segundo caso diz respeito a um homem idoso, de 84 anos, com diabetes *mellitus* e alcoolismo no passado. O doente apresentava bacteriemia e oligoartrite pneumocócicas e meningite. O *S. pneumoniae* era sensível, em ambos os casos, à penicilina e os doentes foram tratados com beta-lactâmicos.

Apesar do *S. pneumoniae* ser o terceiro microorganismo mais frequente de artrite séptica, a literatura acerca deste tema é limitada. Pretende-se com a apresentação destes casos divulgar uma expressão clínica pouco frequente de infecção pneumocócica e, com os dados da revisão da literatura, caracterizar a epidemiologia e as manifestações clínicas desta entidade, identificar fatores específicos que predispõem à infecção osteoarticular e determinam o prognóstico da doença, bem como avaliar o impacto da vacinação antipneumocócica.

Palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae*, doença pneumocócica invasiva, artrite séptica, osteomielite vertebral, espondilodiscite, vacina antipneumocócica.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae is a Gram-positive diplococcus that colonizes the nasopharynx and is often responsible for pneumonia, sinusitis, otitis and meningitis, being an important cause of morbidity and mortality worldwide, especially in children and in the elderly. Osteoarticular infection by *S. pneumoniae* is an uncommon, but not rare, manifestation of pneumococcal infection in adults. In addition to bacterial virulence, disease's pathogenesis and clinical expression, course and severity depend on host factors, particularly on associated diseases that may compromise the host immune response to infection.

This article presents two cases of invasive pneumococcal disease with osteoarticular expression in patients with risk factors for pneumococcal infection and without prior immunization. The first case refers to a 46-year-old man with history of severe alcohol abuse in the past and *S. pneumoniae* bacteremia and cervical spondylodiscitis. The diagnosis of invasive pneumococcal disease led to the inaugural diagnosis of human immunodeficiency virus infection. The second case concerns an 84-year-old male patient with diabetes *mellitus* and alcohol abuse in the past. The patient presented with pneumococcal bacteremia, oligoarthritis and meningitis. *S. pneumoniae* was, in both cases, penicillin sensitive and the patients were treated with beta-lactam antibiotics.

Although *S. pneumoniae* is the third most frequent microorganism of septic arthritis, the literature on this topic is limited. The aim of this presentation is to disclose an uncommon clinical expression of pneumococcal infection and, with the literature review data, to characterize the epidemiology and clinical manifestations of this entity, to identify specific factors that predispose to osteoarticular infection and that determine the prognosis of the disease as well as assess the impact of pneumococcal vaccination.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, septic arthritis, vertebral osteomyelitis, spondylodiscitis, pneumococcal vaccine.

The Final Work expresses author's opinion and not FML's.

ÍNDICE

Resumo	3
<i>Abstract</i>	5
Introdução	9
Casos Clínicos	13
Discussão	19
Bibliografia	31
Agradecimentos	35
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	37

INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pneumoniae* é um diploco Gram-positivo que coloniza o trato nasofaríngeo humano e é uma importante causa de morbimortalidade em todo o mundo, sobretudo em crianças e idosos. É a principal causa de um espectro relativamente grande de doenças, tendo como focos primordiais de infecção a pneumonia adquirida na comunidade, a rinossinusite, a otite média e a meningite. [1-9]

A capacidade desta bactéria se tornar invasiva é-lhe conferida por diversos fatores inerentes à composição da sua cápsula polissacárida. De facto, o eficiente sistema de transformação do ácido desoxirribonucleico do *Streptococcus pneumoniae* confere-lhe uma grande diversidade genética sendo possível distinguir um grande número de linhagens clonais geneticamente relacionadas que expressam mais de 90 serotipos capsulares distintos que, por sua vez, determinam não só o potencial para causar doença invasiva, como o curso, manifestações clínicas e evolução da doença.

Para além da cápsula polissacárida, muitos outros fatores bacterianos, incluindo a pneumolisina e as neuramidases, bem como a resistência aos antimicrobianos, estão implicados na virulência desta bactéria, na sua interação com o sistema imune do hospedeiro e na patogénese da doença pneumocócica. A virulência da bactéria é determinante durante a colonização, invasão e disseminação no trato respiratório do hospedeiro e afeta também a severidade da doença. Outros fatores de risco contributivos para a gravidade da doença pneumocócica são as condições médicas comórbidas do hospedeiro que, muitas vezes, cursam com défices imunitários. [1-8]

A Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) define-se por uma infecção por *Streptococcus pneumoniae* confirmada laboratorialmente através do isolamento desta bactéria em exame cultural de sangue ou de outro fluido orgânico normalmente estéril, como por exemplo líquido cefalorraquidiano, pleural, peritoneal ou articular, ou através da identificação da bactéria em exame cultural do tecido infetado. Apesar do *Streptococcus pneumoniae* poder infetar qualquer órgão, a DPI tipicamente apresenta-se como pneumonia, meningite ou bacteriémia primária (DPI típica). Contudo, o *Streptococcus pneumoniae* pode ocasionalmente ser responsável por apresentações clínicas menos comuns, como espondilodiscite, artrite, endocardite e peritonite bacteriana espontânea (DPI atípica). [4] [5] [10-12]

Nas últimas décadas, após a introdução das vacinas antipneumocócicas, verificou-se uma redução dramática, a nível global, da incidência de DPI. A incidência de DPI causada por estirpes do tipo vacinal diminuiu em crianças, mas também em adultos e, nestes últimos, por um fenómeno de imunidade adquirida. Contudo, a imunização veio selecionar positivamente as estirpes do tipo não vacinal ao nível da nasofaringe de crianças saudáveis, considerada o nicho ecológico primordial para que as bactérias proliferem e causem doença noutras faixas etárias. Assim, alguns autores referem um aumento global da incidência de DPI causada por estirpes não vacinais, em adultos, consequente à alteração do espectro de serotipos circulantes na comunidade. [3] Estas estirpes, apesar de apresentarem um potencial inferior para causar doença invasiva, comparativamente aos serotipos incluídos nas vacinas conjugadas VPC7, VPC10 e VPC13, vieram proporcionar uma alteração paradigmática do espectro clínico da doença. Deste modo, as estirpes do tipo não vacinal, sobretudo aquelas com resistência antimicrobiana elevada, têm vindo a ser associadas às formas mais raras e atípicas da doença, infetando sobretudo indivíduos mais frágeis, seja em razão do extremo de idade ou pela presença de comorbilidades concomitantes que cursam ou predis põem a estados de imunodepressão ou imunocompromisso. Neste contexto, são vários os estudos que vieram demonstrar que estes serotipos do tipo não vacinal raramente causam pneumonia, apresentam risco acrescido de bacteriémia de foco desconhecido, *outcomes* funcionais mais severos e maior taxa de mortalidade. [3-7]

De acordo com a literatura, o *Streptococcus pneumoniae* é considerado o terceiro microorganismo mais frequente de artrite bacteriana, correspondente a 6% dos casos. [13] Dentro do espectro da DPI atípica, a infeção osteoarticular, sobretudo a artrite séptica é, de facto, a manifestação clínica mais comum e está frequentemente associada a outros focos de infeção concomitantes. [2] [4] [6]

Ainda assim, a literatura acerca desta temática, maioritariamente constituída por relatos de casos clínicos e séries com um número reduzido de casos, permanece limitada e insuficiente para melhor compreendermos as características microbiológicas e clínicas das manifestações mais raras de DPI.

Os dois casos clínicos aqui apresentados dizem respeito à afeção osteoarticular no contexto de DPI: doente idoso de 84 anos com diagnóstico prévio de diabetes *mellitus* e com doença pneumocócica invasiva com expressão articular e meníngea e um homem de 46 anos com espondilodiscite cervical pneumocócica que motivou o diagnóstico inaugural de infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Ambos

ilustram a importância de um diagnóstico precoce de DPI com apresentação atípica, sobretudo em indivíduos com fatores de risco predisponentes, e da necessidade de revisão das políticas de vacinação ou desenvolvimento de estratégias preventivas mais eficazes.

A propósito destes casos faz-se uma revisão da literatura publicada sobre infecções osteoarticulares pneumocócicas no adulto procurando identificar fatores de risco para a infecção, características clínicas particulares, fatores determinantes do prognóstico e o impacto da vacinação.

CASO Nº 1

Doente do género masculino, 46 anos, melanodérmico, natural de Angola e residente em Portugal há 26 anos, trabalhador na área da construção civil. Internado no serviço de Medicina IIA do Hospital de Santa Maria (HSM), no dia 30/06/2017, por cervicalgia com irradiação ao membro superior direito.

O doente apresentava história conhecida de hipertensão arterial diagnosticada há 11 anos, medicada, mas com valores tensionais aparentemente não controlados, e sem evidência de lesão em órgão-alvo. Como antecedentes médico-cirúrgicos destacavam-se episódio de herpes zoster em dermatomo torácico, em 2016, e apendicectomia em 1995.

O doente referia ainda alcoolismo abusivo no passado e consumo ocasional atual, não quantificado. Negava hábitos tabágicos ou toxicofílicos.

Medicado em ambulatório com perindopril (5 mg/dia). Negava vacinação antipneumocócica.

Negava seguimento médico regular, sendo avaliado esporadicamente na consulta de Medicina do Trabalho.

Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do HSM, no dia 30/06/2017, por quadro, com cerca de 2 dias de evolução, de cervicalgia muito intensa com irradiação ao ombro e braço direitos, que agravava com mobilização ativa cervical e do ombro e se associava a importante limitação funcional. Associadamente referia parestesias na mão direita e queixas álgicas dorso-lombares pouco intensas que também agravavam com os movimentos. Negava febre, outras queixas álgicas articulares, perda ponderal, sudorese noturna, tosse ou queixas urinárias. Negava quedas ou outro tipo de traumatismo.

À observação na admissão, o doente encontrava-se vígil, comunicativo, colaborante e orientado em todas as vertentes. Bom estado geral. Apirético (temperatura timpânica 36.8°C). Eupneico em repouso, com saturação de oxigénio de 97% em ar ambiente. Tensão arterial de 144/89 mmHg e frequência cardíaca de 91 bpm. Mucosas coradas, hidratadas, acianóticas e anictéricas. Integridade muco-cutânea mantida e sem lesões da pele e das mucosas, excetuando presença de lesões esbranquiçadas na mucosa jugal (provável candidíase) e áreas de hiperpigmentação, em banda, na face anterior da base do hemitórax esquerdo (lesões cicatriciais de herpes zoster previamente referido).

Sem adenomegalias nas cadeias ganglionares periféricas. Auscultação cardio-pulmonar com tons cardíacos rítmicos, sem sopros ou extrassons; murmúrio vesicular mantido bilateralmente e simétrico, sem ruídos adventícios. Abdómen com ruídos hidroaéreos presentes e sem alterações no timbre ou frequência, mole, facilmente depressível e indolor à palpação superficial ou profunda, sem massas ou organomegalias palpáveis. Membros íntegros, sem edema ou sinais de flebotrombose. Dor à mobilização cervical, passiva e ativa, em todos os planos, com limitação funcional ao nível dos movimentos do ombro em todos os planos e dor à palpação das apófises espinhosas das últimas vértebras cervicais e primeiras dorsais. Contratura dos músculos cervicais e inexistência de sinais inflamatórios articulares. Sem outras alterações de relevo ao exame objetivo.

No que concerne aos exames complementares de diagnóstico, da avaliação analítica laboratorial inicial destacavam-se: anemia (Hb 10.4 g/dl) normocítica normocrômica, contagem leucocitária normal (8 820/ μ l), monocitose (1 110/ μ l), trombocitose (454 000/ μ l), elevação dos parâmetros inflamatórios (VS 120 mm e PCR 14.1 mg/dl), função renal normal, hiponatrémia discreta (133 mmol/l), sem outras alterações iônicas e hiperproteinémia (8.7 mg/dl). A radiografia da coluna cervical documentava coluna retificada, sem outras alterações de relevo, e a radiografia torácica não mostrava alterações pleuro-parenquimatosas agudas nem sequelares.

Tendo em conta as manifestações clínicas do doente e os achados dos exames complementares de diagnóstico admitiu-se o diagnóstico de cervicalgia no contexto de possível patologia infecciosa (dada a ocorrência de picos febris nos primeiros dias de internamento) ou patologia herniária da coluna cervical (atendendo às queixas álgicas de início súbito e realização de esforços físicos intensos no contexto profissional do doente).

Para esclarecimento diagnóstico, o doente realizou tomografia computadorizada (TC) da coluna cervical, na qual se observavam irregularidades nos planaltos vertebrais, ao nível de C6-C7, em relação com alterações erosivas subcondrais anteriores, achados sugestivos de espondilodiscite, e presença de coleção paravertebral anterior com maior expressão entre C5-T1, e ressonância magnética (RM) cervical, que confirmou as alterações anteriormente referidas. Por queixas de lombalgia realizou ainda TC da coluna lombar com identificação de provável foco infeccioso em L5, não confirmado por RM.

Durante o internamento, apurou-se ainda isolamento em 2 hemoculturas de *S. pneumoniae*, sensível à penicilina com MIC (*minimal inhibitory concentration*)

reduzido (0.006 mcg/ml), pelo que iniciou antibioterapia com benzilpenicilina intravenosa assumindo-se o diagnóstico final de espondilodiscite cervical por *S. pneumoniae*, sem outros focos de infeção pneumocócica associados.

Assistiu-se a uma progressiva melhoria clínica e laboratorial, com apirexia, alívio da cervicalgia e das disestesias e recuperação funcional.

O doente apresentou, como intercorrência da terapêutica com penicilina, quadro de reação de hipersensibilidade com febre, adenopatias periféricas generalizadas (com padrão reativo incaracterístico no exame anatomopatológico) e eosinofilia, pelo que suspendeu o antibiótico instituído e iniciou ceftriaxone, com regressão total do quadro.

Após 4 semanas de terapêutica antibiótica, o doente realizou reavaliação imagiológica com RM com melhoria significativa do processo infeccioso, sobretudo da coleção paravertebral anterior, apesar de não se verificar resolução completa.

Da investigação realizada destaca-se ainda pesquisa de anticorpos anti-VIH positiva. O doente apresentava razoável situação imunitária, com contagem de linfócitos T CD4+ de 600 células/ μ l e carga viral elevada (132 873 cópias/ml), sem resistências identificadas no teste de genotipagem. Foi iniciada terapêutica antirretroviral com abacavir/lamivudina + darunavir com boa tolerância.

O doente teve alta, após 10 semanas de antibioterapia, medicado com amoxicilina 2g 8h/8h, que manteve durante 4 semanas. Manteve seguimento na consulta de Imunodepressão do HSM e repetiu exames de imagem da coluna cervical que mostraram resolução completa do processo infeccioso.

CASO Nº 2

Doente do género masculino, 84 anos, caucasiano, autónomo, foi internado no serviço de Medicina IIA do HSM, no dia 25/12/2017, com os diagnósticos de oligoartrite séptica e lesão renal aguda.

Doente com história conhecida de diabetes *mellitus* tipo 2 insulino-tratada, com cerca de 20 anos de evolução e com evidência de lesão em órgão-alvo (retinopatia não proliferativa ligeira bilateral). Apresentava ainda hipertensão arterial, dislipidémia, doença pulmonar obstrutiva crónica, hipertrofia benigna da próstata, maculopatia bilateral e contratura de Dupuytren bilateral.

Antecedentes médico-cirúrgicos de adenocarcinomas síncronos do reto médio e cólon direito, diagnosticados em 2013, tratados cirurgicamente com ressecção anterior do reto, colectomia total e realização de ileostomia definitiva em Janeiro/2014 e submetido a quimio e radioterapia adjuvantes. Sem evidência de recidiva da doença à data do internamento. Apresentava ainda diagnóstico de cataratas tratadas cirurgicamente.

O doente referia adicionalmente consumo moderado de álcool até Julho/2013. Negava hábitos tabágicos ou toxicofílicos.

Medicado em ambulatório com insulina, nifedipina (30 mg/dia), furosemida (20 mg/dia), clopidogrel (75 mg/dia), ezetimibe + sinvastatina (10 mg + 20 mg/dia), tansulosina + dutasteride (0.4 mg + 5 mg/dia) e beta-histina (24 mg 2x/dia).

Negava vacinação antipneumocócica.

Referia seguimento regular em consulta de Medicina Geral e Familiar.

O doente recorreu ao Serviço de Urgência do HSM, no dia 25/12/2017, por quadro, com cerca de 24 horas de evolução, de febre (temperatura timpânica 39.5°C), edema da mão esquerda e múltiplos episódios de vômitos, não quantificados, de conteúdo aquoso, sem presença de sangue. Negava dor abdominal ou outras queixas álgicas, outros sintomas ou sinais. Negava quedas recentes ou traumatismo da mão. Desconhecem-se as características e frequência das dejeções pelo facto de o doente apresentar ileostomia (no contexto de cirurgia oncológica prévia – *vide* acima).

À observação na admissão, o doente encontrava-se vígil, pouco colaborante e comunicativo, desorientado no tempo e orientado nas restantes vertentes. Febril (temperatura timpânica 39.2°C). Eupneico em ar ambiente. Tensão arterial de 143/72 mmHg e frequência cardíaca de 72 bpm. Pele e mucosas descoradas, desidratadas, anictéricas e acianóticas. Integridade muco-cutânea mantida. Auscultação cardio-pulmonar sem alterações de relevo. Abdómen globoso, com saco de ileostomia no quadrante inferior direito e cicatriz cirúrgica mediana infra e supra-umbilical, com ruídos hidroaéreos presentes e sem alterações no timbre ou frequência, pouco depressível e indolor à palpação superficial ou profunda, sem massas ou organomegalias palpáveis. Membros íntegros, sem edema ou sinais de flebotrombose, excetuando presença de contratura de Dupuytren bilateral e de edema, rubor e aumento da temperatura da mão esquerda e do joelho direito. Sem outras alterações ao exame objetivo, nomeadamente sem sinais meníngeos.

No que diz respeito aos exames complementares de diagnóstico realizados à admissão, da avaliação analítica laboratorial destacavam-se anemia (Hb 12.1 g/dl)

normocítica normocrômica, elevação discreta dos parâmetros inflamatórios (leucócitos 10 640/ μ l, neutrófilos 9 450/ μ l, PCR 3.01 mg/dl), glicose 196 mg/dl, retenção azotada (ureia 118 mg/dl, creatinina 2.23 mg/dl), hipofosfatemia (1.5 mg/dl) sem outras alterações iônicas e sem alterações da enzimologia hepática. A radiografia abdominal mostrava distensão de ansas do cólon com a presença de um nível hidroaéreo. A radiografia torácica, realizada com doente em decúbito e rodado e em más condições técnicas, não evidenciava imagem de condensação ou de derrame pleural.

Tendo em conta as manifestações clínicas do doente e os achados dos exames complementares admitiram-se os diagnósticos de oligoartrite séptica (dada a febre, edema, rubor e calor da mão esquerda e joelho direito) e de lesão renal aguda de causa pré-renal (no contexto de desidratação provocada pelos episódios eméticos). Neste seguimento, o doente foi internado no serviço de Medicina IIA do HSM.

Dado o quadro de oligoartrite séptica, por provável disseminação hematogénea, foi colhido sangue para exame bacteriológico e realizada artrocentese do joelho. O líquido articular tinha um aspeto purulento e o exame citoquímico mostrava 212 877 células/ μ l com predomínio de polimorfonucleares (90%). Após colheita de sangue e líquido articular para exame bacteriológico e discussão do caso do doente com colega de Reumatologia, foi iniciada antibioterapia empírica de largo espetro com vancomicina, gentamicina e ceftriaxone. A evolução clínica nas horas seguintes foi desfavorável com instalação de quadro de choque séptico com falência multiorgânica. O doente foi submetido a um desbridamento cirúrgico e lavagem intra-articular urgentes, por artrotomia dorsal do punho esquerdo e artrotomia parapatelar do joelho direito, e foi admitido no Serviço de Medicina Intensiva, no pós-procedimento, por necessidade de ventilação mecânica invasiva e de suporte vasopressor.

Após identificação de *S. pneumoniae*, sensível à penicilina (MIC 0.012 mcg/ml), em três hemoculturas e no líquido articular foi feito ajuste da terapêutica antibiótica para benzilpenicilina intravenosa. Contudo, por persistência de elevação de parâmetros de fase aguda e de sinais inflamatórios articulares o doente foi novamente submetido a lavagem articular do punho esquerdo e joelho direito, com aspiração de pús e colocação de dreno em ambas as articulações.

Posteriormente, no que diz respeito ao quadro infeccioso, o doente evoluiu favoravelmente, com resolução do quadro de choque, o que permitiu suspensão da terapêutica vasopressora. Contudo, e apesar da suspensão de sedação, manteve depressão do estado de consciência, com consequente dependência de ventilação

mecânica invasiva, e objetivou-se a presença de mioclonias e sinais meníngeos. A TC crânio-encefálica revelou hipodensidade cortico-subcortical infra-medial cerebelosa esquerda compatível com lesão isquêmica recente, enquadrada em acidente vascular cerebral isquêmico do território da artéria cerebelosa pósterio-inferior esquerda. Foi realizada ecocardiografia transesofágica que exclui a presença de vegetações valvulares.

Foi também realizada punção lombar com saída de líquido com aspecto ligeiramente turvo. O exame citoquímico do líquido revelou hiper celularidade (236.8 células/ μ l) sem predomínio específico, proteinorráquia de 129.4 mg/dl e glicorráquia de 126 mg/dl, admitindo-se meningite bacteriana em resolução. Alterada, neste contexto, antibioterapia para ceftriaxone.

O doente realizou ainda eletroencefalograma que evidenciou atividade de base lenta e presença de descargas periódicas generalizadas com frequência máxima de 2 Hz, cumprindo critérios neurofisiológicos de estado de mal epilético. Por este motivo, foi iniciada terapêutica anticonvulsivante com levetiracetam e valproato de sódio, com eficácia clínica, sem evidência de atividade anômala em exame de controle.

Após início da terapêutica anticonvulsivante, houve melhoria progressiva do estado de consciência com recuperação lenta da vigília até GCS (*Glasgow Coma Scale*) de 12-13 a permitir autonomia ventilatória e extubação orotraqueal. Relativamente às restantes disfunções de órgão, a evolução foi favorável e no dia 12/01/2018 foi proposta a transferência do doente para o serviço de Medicina IIA.

Foi assumido o diagnóstico definitivo de doença pneumocócica invasiva com expressão articular e meníngea e foi mantida antibioterapia com ceftriaxone.

Durante o internamento no serviço de Medicina IIA, o doente desenvolveu quadro de pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases e *Pseudomonas aeruginosa* com evolução desfavorável e evolução para choque séptico na sequência do qual faleceu no dia 31/01/2018.

DISCUSSÃO

A infecção osteoarticular, artrite, osteomielite vertebral ou espondilodiscite, por *Streptococcus pneumoniae* é uma manifestação pouco frequente, mas não rara, de infecção pneumocócica no adulto. A patogénese das infecções osteoarticulares pneumocócicas é semelhante à das infecções causadas por outros agentes bacterianos. O envolvimento osteoarticular ocorre na sequência de um episódio de bacteriémia com origem num foco primário de infecção com outra localização, conhecida ou não, nomeadamente pneumonia, sinusite ou otite, ou em mucosas colonizadas por *Streptococcus pneumoniae*. Numa revisão de casos de DPI, Frankel *et al.* verificaram que apenas 1.3% dos episódios de bacteriémia por *Streptococcus pneumoniae* resultam em artrite séptica. [14] Outros autores referem frequências ainda mais baixas de bacteriémia pneumocócica, entre 0.3 e 0.7%, complicada de artrite. [15] [16] A presença de fatores locais e sistémicos que predis põem à infecção osteoarticular tem um papel fundamental na patogénese da doença. O alcoolismo, a artrite reumatóide, a infecção por VIH e doenças hematológicas, como o mieloma múltiplo, são algumas das condições que favorecem a ocorrência de infecções osteoarticulares pneumocócicas.

A artrite séptica e a osteomielite vertebral/espondilodiscite são definidas pela presença de um quadro clínico altamente sugestivo, associado a isolamento do provável microorganismo etiológico em exame cultural e achados imagiológicos característicos. [17]

Dentro do espectro da DPI atípica, a infecção osteoarticular, sobretudo a artrite, apesar de ser uma manifestação rara é, de facto, a manifestação clínica mais comum. [2] [4] [6] [9] [12] [13] [18] Relativamente à artrite, a prevalência tem vindo a diminuir nas últimas décadas. A incidência diminuiu de aproximadamente 10% antes de 1970 para 3 a 7% nos últimos anos, contudo o *S. pneumoniae* é considerado o terceiro agente etiológico mais frequente, a seguir ao *Staphylococcus aureus* e ao *Streptococcus pyogenes*. [9] [13] [17] [19] [20] Já a incidência de espondilodiscite pneumocócica, não obstante o facto de não estar descrita na maioria dos estudos existentes, parece ter aumentado nos últimos anos e, apesar do *Staphylococcus aureus* continuar também a ser considerado o microorganismo etiológico mais frequente, o *Streptococcus spp.*, apesar

de globalmente menos reportado e relativamente raro em adultos com DPI, tem vindo a ganhar importância acrescida nas últimas décadas.

Esta forma de apresentação de DPI atípica deve ser considerada sobretudo na população mais idosa e com comorbilidades importantes, está frequentemente associada a outros focos de infeção, nomeadamente endocardite, meningite e pneumonia, e habitualmente não há história prévia de procedimentos invasivos ou lesões cutâneas. [17]

Outras formas de manifestação osteoarticular de DPI incluem tenossinovite e bursite, sendo as infeções protésicas articulares extremamente raras. [1] [2] [6]

À semelhança da infeção pneumocócica com outras localizações, nomeadamente pneumonia e meningite, a frequência da infeção osteoarticular também depende de fatores que não estão relacionados com o agente bacteriano nem com o hospedeiro. A introdução das vacinas antipneumocócicas e alguns fatores socioeconómicos, nomeadamente o acesso aos cuidados de saúde e a antibióticos, alteraram a prevalência da infeção por *Streptococcus pneumoniae* e as manifestações clínicas desta. A comparação da prevalência da infeção em países diferentes e em períodos de tempo diferentes no mesmo país, deve ter estes aspetos em consideração.

As manifestações clínicas da artrite pneumocócica poderão combinar sinais e sintomas locais específicos decorrentes da inflamação da articulação envolvida (queixas álgicas, rubor, calor, edema) e de outros focos de infeção pneumocócica concomitante. Os doentes idosos, à semelhança do que acontece noutros casos de infeção grave, podem não apresentar febre. [21] [22] As manifestações articulares podem preceder, ocorrer em simultâneo ou surgir após a manifestação dos outros focos de infeção. As séries mais recentes referem que em 29 a 36% dos casos, a artrite pneumocócica manifesta-se em associação com pneumonia. [13] [21] [23] Contudo, 10 a 50% dos doentes podem não apresentar infeção pneumocócica com outra localização. [13] [21] [23]

Contrariamente à evolução clínica subaguda da espondilodiscite, a artrite pneumocócica apresenta-se de forma aguda, geralmente com uma duração de sintomas entre 3 a 5 dias. [9] [18] Ross J. *et al.* observaram numa revisão de 190 casos de artrite séptica causada por *S. pneumoniae* que o envolvimento poliarticular é comum (36% dos casos), comparado com 10 a 20% dos doentes com artrite causada por outras bactérias, associando-se a maior mortalidade (26%) quando comparado com a da doença monoarticular (14%). [13] A maior frequência de envolvimento poliarticular pode dever-

se à elevada taxa de bacteriemia nos doentes com artrite pneumocócica. [13] O joelho é geralmente a articulação mais frequentemente afetada em adultos (60% dos casos) e a anca em crianças, apesar de outras grandes articulações, como o ombro, cotovelo e tornozelo, também poderem estar envolvidas. [9] [13] [18] O envolvimento do punho, das articulações metacarpo e metarsofalângicas e interfalângicas das mãos e pés, das articulações esternoclavicular, sacroilíaca e acrômioclavicular também foi reportado. [9] A infecção das articulações protésicas é até 15 vezes mais comum que a das articulações nativas, mas o atraso do diagnóstico é frequente e pode ser de vários meses. [9] [12] [13] [18]

No que diz respeito à apresentação da espondilodiscite, as manifestações clínicas tendem a ser inespecíficas e apresentar-se de forma subaguda. Apesar disso, o quadro clínico inclui raquialgias e, em alguns casos, febre. [1] [2] [17] A inespecificidade do quadro clínico e a ausência de febre, particularmente comum nos casos de osteomielite vertebral/espondilodiscite pneumocócica, podem conduzir ao atraso no diagnóstico. [24] [25] A duração média da dor, até à data do diagnóstico, nos casos de osteomielite vertebral é de 5.5 semanas. [24]

Murillo *et al.* conduziram um estudo retrospectivo no qual analisaram 58 casos de espondilodiscite e observaram que os casos envolvendo o grupo *Streptococcus* não-*viridans* (no qual se incluem o *Streptococcus pneumoniae*, o *Streptococcus pyogenes* e o *Streptococcus agalactiae*) apresentavam uma evolução clínica mais aguda, um padrão de febre mais elevado e uma maior frequência de sintomas neurológicos e abscessos paravertebrais, comparativamente ao grupo *Streptococcus viridans* (no qual se incluem o *Streptococcus bovis*, *Streptococcus milleri* e restantes espécies). [17] Vários estudos observaram ainda um envolvimento preferencial da coluna lombo-sagrada, apesar de não existirem diferenças significativas entre o nível do segmento da coluna afetado e as diferentes espécies de *Streptococcus spp.* [2] [17]

Nos casos de bacteriemia pneumocócica e presença de infeções extra-articulares, prévias ou concomitantes, a artrite séptica deve ser equacionada no contexto do envolvimento multiorgânico, especialmente em doentes com factores de risco para infeção pneumocócica. [1] [9] [17]

O diagnóstico definitivo de artrite pneumocócica baseia-se na identificação do *Streptococcus pneumoniae* no líquido articular. O exame bacteriológico direto ou coloração de Gram é positivo em 75% dos casos e o exame cultural em 60 a 85%. [18] A

documentação de bacteriemia é mais elevada na artrite pneumocócica que nas artrites sépticas causadas por outras bactérias (72% dos doentes com artrite pneumocócica e 27 a 33% dos doentes com artrite bacteriana não pneumocócica de acordo com Ross *et al.*). [9] [13] [21] [24] A elevada frequência de bacteriemia enfatiza também a importância de se obterem colheitas de sangue, além do líquido articular, para exame bacteriológico antes de se iniciar terapêutica antibiótica. [9] A realização de hemoculturas aumenta a rentabilidade do diagnóstico microbiológico.

Nos casos de osteomielite vertebral/espondilodiscite, o diagnóstico microbiológico também é essencial, sobretudo para definir a instituição de uma antibioterapia dirigida. O isolamento em hemocultura de microorganismos com associação etiológica conhecida a espondilodiscite, associado a sintomatologia e estudos de imagem sugestivos, é geralmente suficiente para provar a etiologia da mesma e tratar de forma adequada. Contudo, nos casos de infecção pneumocócica da coluna vertebral, a bacteriemia não é tão frequente, ocorrendo apenas em 30 a 56% dos doentes. [21] [24] Quando as hemoculturas são negativas, a realização de biópsia óssea torna-se necessária e tem um papel diagnóstico importante. [1]

Em termos de exames de imagem, a RM apresenta uma alta sensibilidade e elevada especificidade para espondilodiscite, sendo por isso considerada o exame *gold-standard* para o diagnóstico desta doença. Enquanto que a radiografia convencional é frequentemente normal nos estádios iniciais da doença e não exclui a presença de infecção, a cintigrafia óssea e a RM revelam precocemente alterações decorrentes da instalação do processo infeccioso. A PET-TC é utilizada em casos selecionados, estando indicada para doentes que apresentem contra-indicações à realização de RM. [1]

Contrariamente ao que acontece no envolvimento espinhal, os métodos imagiológicos não são essenciais no diagnóstico de artrite pneumocócica. Apesar disso, os achados radiográficos incluem derrame articular, edema dos tecidos moles, destruição das estruturas articulares, nos casos com evolução mais prolongada e não tratados, osteomielite e, de forma mais rara, calcificações periarticulares. [18]

O tratamento médico das manifestações osteoarticulares no contexto de DPI atípica baseia-se em antibioterapia dirigida, sendo os antibióticos beta-lactâmicos (penicilina e cefalosporinas) o tratamento *standard* por excelência. Não há consenso na duração da antibioterapia intravenosa, sendo aceitáveis cursos de 2 a 4 semanas no tratamento de artrite não complicada, e um período de tempo mais prolongado, entre 6 a

8 semanas no caso de espondilodiscite. [13] A administração intra-articular de antibióticos está desaconselhada, dado o potencial de causar sinovite química. Apesar do *S. pneumoniae* penicilina-resistente não ser ainda um problema clínico importante em Portugal, alguns microorganismos resistentes são frequentemente adquiridos em contexto hospitalar. Para além disso, sabe-se também que as formas atípicas de DPI associam-se mais frequentemente a estirpes multirresistentes. Assim, o TSA (teste de sensibilidade aos antibióticos) deverá ser sempre realizado dadas as altas taxas de bacteriémia na infeção osteoarticular pneumocócica, a imunodeficiência de base de muitos doentes com DPI e o potencial do *S. pneumoniae* para aquisição de resistências aos antimicrobianos. [4] [13] [17] [26]

A antibioterapia dirigida associada a uma ou mais artrocenteses tratam eficazmente a maioria dos casos de artrite por *S. pneumoniae*. Porém, alguns centros utilizam a lavagem artroscópica, como primeira abordagem. Raad *et al.* analisaram os vários métodos de drenagem (artrocentese, artroscopia e artrotomia) e o *outcome* (sobrevivência e *status* funcional) e concluíram que nas infeções de articulações nativas não há vantagem de um método sobre o outro e que, em doentes selecionados, a antibioterapia isolada pode ser eficaz. [9] A artrotomia com drenagem e desbridamento cirúrgico está indicada quando os doentes não respondem favoravelmente à artrocentese, na presença de líquido articular espesso ou loculado que impossibilite uma drenagem aspirativa por agulha eficaz ou quando há envolvimento da anca. No caso das infeções protésicas articulares, é recomendada a remoção da prótese, apesar de estarem já descritos na literatura casos que foram tratados com sucesso apenas com antibioterapia e artrocentese, sem remoção do material protésico. [9] [13] [18] Na osteomielite vertebral ou espondilodiscite com instabilidade da coluna, compressão medular ou abscesso epidural deve ser realizada uma abordagem cirúrgica. [18]

O prognóstico das infeções de articulações nativas é geralmente bom, mas depende de fatores do hospedeiro, nomeadamente doenças associadas e idade, da existência de patologia articular prévia, da presença de outros focos de infeção pneumocócica, da ocorrência de bacteriémia e da virulência da bactéria. [21]

A taxa de mortalidade da artrite pneumocócica em adultos varia entre 19 e 32% e é semelhante à da artrite estafilocócica. [13] [18] [19] [21] [23] No estudo publicado por Raad *et al.*, 83% dos doentes sobreviviam à infeção, contudo cerca de 40% dos sobreviventes apresentavam compromisso funcional e dor crónica sequelares. [9] Assim,

podemos concluir que embora o prognóstico das infeções articulares pneumocócicas seja geralmente favorável, o reconhecimento precoce da infeção e o tratamento agressivo são essenciais para reduzir a probabilidade de lesão articular permanente significativa.

Em termos de prevenção da infeção e gestão do doente, torna-se relevante averiguar a existência de fatores de risco relacionados com o hospedeiro, como por exemplo determinados estilos de vida ou condições médicas concomitantes associados a um risco acrescido de ocorrência de DPI, independentemente da sua forma de apresentação. [1] Browall *et al.* reuniram dados clínicos de 2096 adultos e 192 crianças com DPI, na Suécia, e verificaram que 63% destes tinham comorbilidades de base importantes. [3] Backhaus *et al.* verificaram também que, aquando do diagnóstico de DPI, 67% dos doentes apresentavam um ou mais fatores predisponentes a infeção pneumocócica. [5] Em termos de prevalência de fatores de risco, as doenças cardiovasculares tendem a surgir em primeiro lugar, seguidas de doenças pulmonares crónicas (maioritariamente doença pulmonar obstrutiva crónica), diabetes *mellitus*, doenças malignas, sejam do foro hematológico (mieloma múltiplo ou leucemia linfocítica crónica) ou tumores sólidos (pulmão, mama, cólon, próstata), doenças reumatológicas (artrite reumatóide, polimialgia reumática, lúpus eritematoso sistémico), etanolismo abusivo, tratamentos imunossupressores (corticoterapia, quimioterapia), doença renal ou terapêuticas de substituição da função renal (hemodiálise, diálise peritoneal), doença hepática crónica e estados de imunodeficiência (infeção por VIH, transplante de medula óssea, hipogamaglobulinémia, gamapatia monoclonal de significado indeterminado), asplenia/*status* pós-esplenectomia e utilização de drogas endovenosas. [3] [5] [6] [11]

De facto, sabe-se que a DPI atípica é uma entidade rara e que afeta sobretudo indivíduos com mais comorbilidades, contudo, poucos são os estudos que correlacionam as diferentes expressões clínicas da doença com comorbilidades específicas. No que se refere às manifestações osteoarticulares no contexto de DPI atípica, Marrie T. *et al.* conduziram o primeiro estudo que comparou doentes com artrite pneumocócica e doentes com outras expressões clínicas de DPI, relativamente às taxas de incidência e fatores de risco específicos para o desenvolvimento desta patologia. [12] O estudo foi realizado no Canadá, entre 2000 e 2014, e incidiu sobre uma amostra de 3251 doentes com DPI. A artrite séptica desenvolveu-se em 1.6% dos doentes, sendo a

doença articular pré-existente (artrite reumatóide, osteoartrite, próteses articulares, gota, necrose assética da anca e artropatia hemofílica) presente em 27.4% dos doentes, e a incapacidade de realizar marcha autónoma, presente em 25.5% dos casos, os principais fatores de risco, com valor estatisticamente significativo, associados a esta manifestação de DPI. [12] [13] Outros autores acrescentam como condição comórbida, que predispõe ao desenvolvimento de artrite pneumocócica, o etanolismo, estando este fator de risco implicado em até 70% dos casos de bacteriemia pneumocócica. [13] Já no que diz respeito, especificamente, ao subgrupo de doentes com espondilodiscite pneumocócica, Suzuki *et al.* verificaram que o etanolismo abusivo e a diabetes *mellitus* foram mais prevalentes nestes, comparativamente a outras formas de DPI, apesar de apenas se ter verificado uma diferença estatisticamente significativa no primeiro caso. [2]

Por outro lado, poucos são também os estudos que explicam a razão pela qual determinada patologia crónica predispõe a uma manifestação específica de DPI. [4] Alguns autores defendem que as alterações em termos imunitários são multifatoriais e incluem defeitos congénitos e adquiridos na formação dos anticorpos, neutropenia ou alteração da função leucocitária, deficiências do complemento ou disfunção esplénica primária, secundária ou a sua ausência. [6] Relativamente ao etanolismo, o mecanismo pelo qual o álcool predispõe à infeção não está completamente esclarecido, mas parece estar relacionado com o compromisso da adesão dos neutrófilos e da produção de citocinas. [27] Sabe-se também que o álcool aumenta o risco de aspiração e colonização bacteriana no trato respiratório superior, diminui a fagocitose dos macrófagos pulmonares e altera as propriedades bioquímicas do surfactante pulmonar, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de artrite causada por *S. pneumoniae*. [13]

A infeção por VIH toma particular relevância neste contexto, enquanto patologia predisponente em que os défices imunitários estão globalmente mais bem definidos. Esta doença foi inicialmente reconhecida em indivíduos que apresentavam um compromisso marcado da imunidade mediada por células, com morte inapropriada de células mononucleares, manifestando-se por uma suscetibilidade aumentada a infeção por alguns agentes microbianos, como por exemplo por *Pneumocystis jirovecii*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii* ou *Cryptococcus neoformans*, as designadas infeções oportunistas, assim como à ocorrência de determinados tumores, como por exemplo linfoma não Hodgkin e sarcoma de Kaposi. Apesar disso, ao longo dos anos tornou-se também evidente um concomitante aumento do risco para infeções por

bactérias extracelulares comuns como o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*. [28] [29]

Tal como na população saudável, o *S. pneumoniae* é o microorganismo que mais frequentemente infeta o trato respiratório superior e se associa a bacteriémia em adultos e crianças infetados pelo VIH. Estas infeções tendem a ser invasivas e a surgir precocemente no curso da infeção por VIH, precedendo com frequência o seu diagnóstico. Janoff *et al.* chegam mesmo a afirmar que o diagnóstico de bacteriémia pneumocócica, complicação comum de pneumonia nestes doentes, precede o de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) em 57 a 81% dos casos e que, apesar das diferenças geográficas encontradas, a taxa de bacteriémia poderá ser mais de 100 vezes superior à encontrada em populações com a mesma idade e não infetadas pelo VIH. [26] Assim, no contexto clínico adequado, a infeção pneumocócica invasiva, especialmente se associada a bacteriémia ou a uma manifestação clínica atípica, deverá levantar a suspeita de infeção por VIH. [11] [26] [28]

O facto de estes doentes também poderem ter infeções causadas por outras bactérias capsuladas sugere que o defeito do hospedeiro poderá ser mais generalizado, envolvendo compromisso da síntese de anticorpos específicos para polissacáridos capsulares bacterianos, nomeadamente diminuição dos níveis de IgG₂, que vai contribuir para um aumento da incidência de infeções pneumocócicas e ineficácia da resposta às vacinas polissacáridas. Em 1992, Barradas *et al.* verificaram que a resposta dirigida a determinados antígenos pneumocócicos está marcadamente diminuída em doentes infetados pelo VIH, razão pela qual alguns doentes apresentam episódios recorrentes de infeção por *S. pneumoniae*, muitas vezes desencadeados pelo mesmo serotipo capsular. [28] Outras possíveis alterações imunitárias presentes na infeção pelo VIH e que predispõem a DPI são: a diminuição das células locais produtoras de IgA₂, presentes ao nível das mucosas, que, em níveis fisiológicos normais, preveniriam a aderência do *S. pneumoniae* à superfície mucosa, a sua colonização e probabilidade de infeção sistémica; possível diminuição da atividade do complemento (CH50, C3 e C4); atraso ou diminuição da *clearance* hepática e esplénica, dependente dos macrófagos, das partículas opsonizadas pelo complemento, entre outros. [26] [28]

A literatura mais atual acerca desta temática, apesar de todas as alterações imunitárias supracitadas, refere que, nas últimas duas décadas, em termos epidemiológicos, se tem observado uma diminuição da taxa de incidência de DPI em doentes com infeção por VIH, mas manutenção de um risco acrescido da doença

pneumocócica comparativamente a indivíduos sem infecção pelo VIH. A explicação para este facto é multifatorial e presumivelmente atribuída, sobretudo, à introdução, em 1996, de terapêutica antirretroviral, que foi responsável pela reconstituição imunitária celular e humoral nestes doentes e se associou, consequentemente, a decréscimos substanciais de infeções oportunistas e infeções bacterianas específicas, como a infeção pneumocócica. Outras possíveis justificações são a vacinação antipneumocócica nestes doentes, o mecanismo de imunidade de grupo através desta prática na população em geral, diferenças em termos de fatores sociodemográficos (como por exemplo acesso aos cuidados de saúde) ou mesmo a existência de comorbilidades, como o cancro e a diabetes, e estilos de vida deficitários, nomeadamente o tabagismo, mais prevalentes nestes indivíduos. Ainda assim, têm-se observado valores persistentemente díspares no que concerne à incidência mais recente de DPI nesta subpopulação, desde 20 até 60 vezes mais, comparativamente a indivíduos não infetados, e uma atenuação da mesma, para um risco 7 vezes superior, quando esta é ajustada a diferentes fatores de risco clínicos e comportamentais específicos. [10] Não obstante, sabe-se que a infeção por VIH é um fator de risco independente para infeção pneumocócica, sendo que níveis mais elevados de RNA viral estão associados a uma probabilidade acrescida de DPI. Alguns autores, referiram um risco acrescido de DPI em doentes com contagens de linfócitos T CD4+ baixas inferiores a 200 células/ μ l, mas estudos mais recentes demonstram que tal facto não é estatisticamente significativo. Assim, a contagem de linfócitos T CD4+ parece não ser responsável por diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à expressão clínica da doença, gravidade da pneumonia pneumocócica, recorrência da infeção pneumocócica ou suscetibilidade antibiótica do *S. pneumoniae* à penicilina, sendo que estes doentes respondem eficazmente à terapêutica antibiótica *standard* utilizada na população em geral. [10] [11] [30] [31]

Em termos clínicos, na grande maioria dos doentes com infeção por VIH, o pulmão é o órgão mais frequentemente afetado pela infeção pneumocócica. Nos países desenvolvidos, o *S. pneumoniae* é o agente mais frequente de pneumonia, seguido de *Pneumocystis jirovecii*. A pneumonia pneumocócica, contudo, tem um início mais agudo e duração inferior da sintomatologia. Para além disso, a incidência de manifestações extrapulmonares de infeção pneumocócica é também mais elevada em indivíduos infetados pelo VIH e as manifestações osteoarticulares, apesar de raras, podem também ocorrer. Neste contexto, sabe-se que nestes doentes a osteomielite se

associa a uma taxa de mortalidade que geralmente ultrapassa os 20%, podendo esta ser superior em indivíduos com próteses articulares. [29] Também os abscessos epidurais, enquanto complicação decorrente de osteomielite vertebral ou de espondilodiscite, raros na população em geral, são mais prevalentes nestes indivíduos. Exceto se considerados uma emergência neurocirúrgica, os abscessos epidurais são muitas vezes controlados com terapêutica médica isolada. [26] [29] [30]

Em termos preventivos, atualmente existem dois tipos de vacinas antipneumocócicas em Portugal: a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (VPP23) e as vacinas polissacáridas conjugadas 7, 10 e 13-valente (VPC7, VPC10 e VPC13, respetivamente). A VPP23 protege contra os serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F e é considerada pouco eficaz abaixo dos 2 anos de idade uma vez que a resposta imunológica contra os antígenos polissacáridos é timo-independente, estando ainda pouco desenvolvida nesta faixa etária. Já as vacinas polissacáridas conjugadas, em que os antígenos capsulares são conjugados com proteínas que desencadeiam uma resposta imunológica timo-dependente, são eficazes mesmo em lactentes e crianças com idade inferior a 2 anos (daí a inclusão em Portugal da VPC13 no Plano Nacional de Vacinação, em 2015). Outra vantagem face à VPP23 é o facto de conseguirem induzir memória imunológica, atuarem no indivíduo portador nasofaríngeo destas bactérias e conferirem, consequentemente, proteção indireta de grupo em pessoas não vacinadas. A VPC7 confere imunidade contra os serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. A VPC10 engloba todos os serotipos anteriores, conferindo proteção adicional para o 1, 5 e 7F. A vacina conjugada mais recente, a VPC13, inclui todos os anteriormente referidos e ainda o 3, 6A e 19A. [32]

Em Portugal, as recomendações relativas à vacinação antipneumocócica estão constantes em norma da Direção Geral de Saúde, com última atualização em 2015. A vacinação é recomendada e/ou gratuita em situações bem definidas, e equacionada caso-a-caso, desde que devidamente justificada em declaração médica que refira a sua inclusão num determinado grupo de risco. O esquema vacinal é específico, de acordo com realização prévia ou não de imunização antipneumocócica e situações médicas predisponentes, e engloba administração de doses combinadas, com intervalo temporal variável, de VPC13 seguida de VPP23. A imunização deve ser realizada na altura de

maior capacidade de resposta imunitária. Tendo em conta os casos clínicos apresentados, importa especificar que:

- nos doentes com infeção pelo VIH, a vacina deve ser administrada precocemente, tanto quanto possível, e preferencialmente com uma contagem de linfócitos T CD4+ de, pelo menos, 200 células/ μ l. Se tal não for possível, há indicação para vacinação, sem necessidade de aguardar reconstituição imunitária, com posterior administração quando esta se verificar.

- nos doentes oncológicos sob quimioterapia e/ou radioterapia, a vacina deve ser administrada 10 a 14 dias antes do tratamento ou 3 meses após a conclusão do mesmo, exceto alguns casos selecionados. Se a mesma tiver sido administrada no decurso do tratamento, dever-se-á repeti-la com o mesmo intervalo temporal referido anteriormente. [33]

Apesar da diminuição verificada em termos de incidência global da DPI, a introdução das vacinas antipneumocócicas conjugadas desencadeou a expansão na comunidade das estirpes não abrangidas pelas mesmas, com uma consequente alteração do espectro de manifestações clínicas da doença e *outcomes* mais severos, com mortalidade aumentada em adultos. [3] Dadas estas alterações epidemiológicas, vários autores tentaram estimar a prevalência dos diferentes serotipos capsulares pneumocócicos em indivíduos com DPI e correlacioná-los com as manifestações clínicas da doença e *outcomes* mais frequentes. Neste sentido, Sousa A. *et al.* observaram no seu estudo, apesar da informação relativa aos serotipos não ter estado disponível para toda a amostra, que as infeções pneumocócicas típicas eram maioritariamente causadas por serotipos abrangidos pela VPC13 (65% dos doentes, sendo os serotipos mais prevalentes o 3, 19A, 7F e 14) comparativamente a indivíduos com DPI atípica (35% dos doentes), em que a infeção era causada sobretudo por estirpes de tipo não vacinal. [4] Jansen A. *et al.* alertam ainda para a necessidade de monitorização mais rigorosa de DPI após a implementação das vacinas, dada a possibilidade de os serotipos estarem independentemente associados à severidade da DPI nos adultos, sendo que os serogrupos com baixo potencial para causar doença invasiva (3, 6, 8, 15, 19, 23 e 33) associavam-se mais frequentemente a síndromes clínicas mais severas de meningite e bacteriémia sem foco conhecido, maiores taxas de admissão em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) e maior taxa de casos fatais. Além disso, estas estirpes parecem comportar-se como agentes oportunistas, afetando particularmente pessoas mais frágeis, seja em razão da sua maior idade e/ou

comorbilidades crónicas concomitantes. [8] No que diz respeito às manifestações osteoarticulares no contexto de DPI atípica, Marrie *et al.* concluíram que os serotipos 22F e 12F foram mais frequentes no grupo de doentes com DPI manifestada sob a forma de artrite séptica comparativamente aos restantes. [12] Ainda assim, a restante literatura atual não clarifica quais os serotipos mais frequentemente envolvidos, nem a sua afeção preferencial em termos de manifestação articular ou de gravidade da doença.

De facto, os doentes de ambos os casos clínicos apresentados, com risco superior conhecido de contrair DPI em razão das suas patologias, não foram previamente imunizados, de forma profilática, contra o *S. pneumoniae*, de acordo com as recomendações vigentes. Uma das limitações do presente trabalho é não ter sido efetuada a serotipagem dos pneumococos envolvidos na DPI por forma a correlacionar e comparar os achados clínicos observados com a evidência reportada na literatura atual.

Além da imunização com as vacinas já referidas, outros métodos para prevenção da infeção serão necessários, como por exemplo, o desenvolvimento de futuras vacinas antipneumocócicas que confirmem proteção independente do serotipo capsular bacteriano ou para um maior número de serotipos. Estas medidas poderão ser uma solução para a substituição das estirpes circulantes na comunidade que se tem verificado nas últimas décadas e para uma diminuição da incidência de manifestações atípicas de DPI e da sua morbimortalidade.

Importa também promover a investigação médica nesta área por forma a termos mais estudos, com amostras mais representativas de indivíduos com manifestações osteoarticulares no contexto de DPI, para conhecer ainda melhor esta entidade, preveni-la, diagnosticá-la precocemente e tratá-la eficazmente.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Gaini S., Gudnason D., Steig B. and Nielsen J. (2017) Meningitis, spondylodiscitis, pneumonia and septic shock with *Streptococcus pneumoniae* in a previously healthy woman with isolated IgG2-, IgG3-, IgA-deficiency and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Infectious Disease Reports* 10:7310.
- [2] Suzuki H., Shichi D., Tokuda Y., Ishikawa H., Maeno T. and Nakamura H. (2013) Pneumococcal vertebral osteomyelitis at three teaching hospitals in Japan, 2003-2011: analysis of 14 cases and a review of the literature. *BMC Infectious Diseases* 13:525.
- [3] Browall S., Backhaus E., Naucier P., Galanis I., Sjostrom K., Karlsson D., *et. al.* (2014) Clinical manifestations of invasive pneumococcal disease by vaccine and non-vaccine types. *European Respiratory Journal* 44:1646-1657.
- [4] Sousa A., Pérez-Rodríguez M., Nodar A., Martínez-Lamas L., Vasallo F., Álvarez-Fernández M., *et. al.* (2017) Clinical and microbiological characteristics of unusual manifestations of invasive pneumococcal disease. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 36(5):284-289.
- [5] Backhaus E., Berg S., Andersson R., Ockborn G., Malmstrom P., Dahl M., *et. al.* (2016) Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infectious Diseases* 16:367.
- [6] Taylor S., and Sanders C. (1999) Unusual Manifestations of Invasive Pneumococcal Infection. *The American Journal of Medicine* 12S-27S.
- [7] Woytanowski J., Hakim N., Deering C. and Schultz S. (2017) A Case of Invasive Pneumococcal Infection with Septic Shock and Rare Complications. *Case Reports in Critical Care*, ID 9503654, 6 pages.
- [8] Jansen A., Rodenburg G., Ende A., Alphen L., Veenhoven R., Spanjaard L., *et. al.* (2009) Invasive Pneumococcal Disease among Adults: Associations among Serotypes, Disease Characteristics, and Outcome. *Clinical Infectious Diseases* 49:e23-9.
- [9] Raad J. and Peacock J. (2004) Septic Arthritis in the Adult Caused by *Streptococcus Pneumoniae*: A Report of 4 Cases and Review of the Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 34(2):559-69.
- [10] Marcus J., Baxter R., Leyden W., Muthulingam D., Yee A., Horberg M., *et. al.* (2016) Invasive Pneumococcal Disease Among HIV-Infected and HIV-Uninfected

Adults in a Large Integrated Healthcare System. *AIDS Patient Care and STDs* Vol 30 Nr 10.

[11] Jordano Q., Falcó V., Almirante B., Planes A., Valle O., Ribera E., *et. al.* (2004) Invasive Pneumococcal Disease in Patients Infected with HIV: Still a Threat in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 38:1623-8.

[12] Marrie T., Tyrrell G., Majumdar S. and Eurich D. (2017) Rates of, and risk factors for, septic arthritis in patients with invasive pneumococcal disease: prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 17:680.

[13] Ross J., Saltzman C., Carling P. and Shapiro D. (2003) Pneumococcal Septic Arthritis: Review of 190 Cases. *Clinical Infectious Diseases* 36:319-27.

[14] Frankel R., Virata M., Hardalo C., Altice F. and Friedland G. (1996) Invasive pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Clinical Infectious Diseases* 23:577-84.

[15] Redd S., Rutherford G. III, Sande M., *et al.* (1990) The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco Residents. *Journal of Infectious Diseases* 162:1012-7.

[16] Gransden L. and Eykin S., Philips I. (1985) Pneumococcal bacteremia: 325 episodes diagnosed at St. Thomas's Hospital. *British Medical Journal* (Clinical Research Edition) 290:505-8.

[17] Murillo O., Roset A., Sobrino B., Lora-Tamayo J., Verdaguer R., Jiménez-Mejías E., *et al.* (2013) Streptococcal vertebral osteomyelitis: multiple faces of the same disease. *Clinical Microbiology and Infection* 20:O33-O38.

[18] Baraboutis I. and Skoutelis A. (2004) Streptococcus pneumonia septic arthritis in adults. *Clinical Microbiology and Infection* 10:1037-1039.

[19] Belkhir L., Rodriguez-Villalobos H., Vandercam B., Marot J., Cornu O., Lambert M. and Yombi J. (2014) Pneumococcal septic arthritis in adults: clinical analysis and review. *Acta Clinica Belgica* 69:40-46.

[20] Seki M., Chang B., Ohshima K. and Watanabe Y. (2018) Two cases of acute pneumococcal purulent arthritis. *Infectious Diseases Cases* 12:13-15.

[21] Ispahani P., Weston V., Turner D. and Donald F. (1999) Septic Arthritis Due to Streptococcus pneumonia in Nottingham, United Kingdom, 1985-1998. *Clinical Infectious Diseases* 29:145-4.

- [22] Kauffman C., Watanakunakorn C. and Phair J. (1976) Pneumococcal arthritis. *Journal of Rheumatology* 3:409-4019.
- [23] James P. and Thomas M. (2000) Streptococcus pneumoniae septic arthritis in adults. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 32:491-494.
- [24] Turner D., Weston V. and Ispahani P. (1999) Streptococcus pneumonia spinal infection in Nottingham, United Kingdom: not a rare event. *Clinical Infectious Diseases* 28:873-88.
- [25] Babinchak T., Greenwald R, Laskin R. and Singer C. (1987) Pyogenic vertebral osteomyelitis of the posterior elements. *Clinical Infectious Diseases* 25:221-224.
- [26] Janoff E., Breiman R., Daley C., and Hopewell P. (1992) Pneumococcal Disease during HIV Infection. *Annals of Internal Medicine* 117:314-324.
- [27] Macgregor R., Louria D. (1997) Alcohol and infection. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases* 17:291-315.
- [28] Barradas M., Musher D., Hamill R., Dowell M., Bagwell J. and Sanders C. (1992) Unusual Manifestations of Pneumococcal Infection in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals: The Past Revisited. *Clinical Infectious Diseases* 14:192-9.
- [29] Jeon J., Yoon H., Kim J., Ryu I., Choi J., Kim M., *et. al.* (2014) A Case on Streptococcal Pneumonia Associated with Leptomeningitis, Osteomyelitis and Epidural Abscess in a Patient with AIDS. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 76:80-83.
- [30] Younus F. and Jiminez V. (2001) Spinal Epidural Abscess Due to Streptococcus pneumoniae in an HIV-Infected Adult. *Infection* 29 Nr 4.
- [31] Zachariah D. and Manga P. (2015) HIV and invasive pneumococcal infection. *International Journal of Cardiology* 157-158.
- [32] SOCIEDADE DE INFECCIOLOGIA PEDIÁTRICA/SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA (SPP), Recomendações para a vacinação anti-pneumocócica. *Acta Pediátrica Portuguesa* 34:373-374, Portugal, de 2003, atualizada em 2009.
- [33] DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE (DGS), Vacinação contra infeções por Streptococcus pneumoniae de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). *Norma nº 011/2015*, Portugal, de 23/06/2015, atualizada a 06/11/2015.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero expressar o meu agradecimento à Dr.^a Sandra Braz por ter aceite tutelar, acompanhar, rever e orientar a realização do presente *case report*. Guardarei a sua dedicação, experiência e brio profissional e do seu exemplo espero poder servir-me para continuar a minha aprendizagem de forma profícua e me tornar um profissional de saúde tão completo e competente.

Quero também manifestar uma palavra de gratidão à Dr.^a Federica Parlato, que sempre se disponibilizou para me ajudar e esclarecer algumas dúvidas que foram surgindo na elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, irmão e restante família, pelo amor, carinho, incentivo e apoio, sem restrições, na concretização dos meus sonhos e por continuarem a acreditar incondicionalmente na minha pessoa e sucesso profissional.

Aos meus amigos e colegas, pela paciência, amizade, partilha constante e sugestões dadas no decorrer deste trabalho e pelo vínculo relacional essencial que me proporcionaram e fez redefinir e alargar o significado do conceito “família”.

Não poderia deixar de mencionar o meu reconhecimento ao Serviço de Medicina Interna 2A do Hospital de Santa Maria e à instituição que me acolheu ao longo destes 6 anos curriculares, a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Por último, agradeço a todos os profissionais de saúde que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação e percurso académico e garantem, todos os dias, serviços de saúde de qualidade para todos.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

DPI – Doença Pneumocócica Invasiva

VPC13 – Vacina Polissacárida Conjugada 7-valente

VPC10 – Vacina Polissacárida Conjugada 10-valente

VPC13 – Vacina Polissacárida Conjugada 13-valente

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

SU – Serviço de Urgência

Hb – Hemoglobina

VS – Velocidade de Sedimentação

PCR – Proteína C Reativa

TC – Tomografia Computorizada

RM – Ressonância Magnética

MIC – *Minimal Inhibitory Concentration*

HSM – Hospital de Santa Maria

GCS – *Glasgow Coma Scale*

PET-TC – *Positron Emission Tomography–Computed Tomography*

TSA – Teste de Sensibilidade aos Antibióticos

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

RNA – *Ribonucleic Acid*

VPP23 – Vacina Pneumocócica Polissacárida 23-valente

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

